

Проблема послеоперационных кандидемий у детей

Д.А. Попов, Н.В. Белобородова, А.Р. Седракян

Problem of postoperative candidemias in children

D.A. Popov, N.V. Beloborodova, A.R. Sedrakyan

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Отмечен рост кандидемий в структуре госпитальных инфекций, особенно среди новорожденных и детей раннего возраста в отделениях интенсивной терапии. Показано, что важную роль в распространении кандидемий играет изменение видового состава возбудителей со смещением в сторону «проблемных» штаммов, так как наряду со снижением доли *C. albicans* возрастает частота кандидемий, связанных с *Candida non-albicans* (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*), обладающих сниженной чувствительностью или резистентностью к флуконазолу. В обзоре предпринята попытка систематизации данных литературы, касающихся различных аспектов этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики кандидемий у пациентов группы высокого риска. Обсуждаются потенциальные механизмы резистентности грибов, в частности, феномен парадоксального роста в присутствии каспофунгина.

Ключевые слова: дети, грибковые инфекции, кандидемия, *Candida*, феномен парадоксального роста, флуконазол, вориконазол, каспофунгин, амфотерицин В.

There has been a rise of candidemias in the pattern of nosocomial infections, among intensive care unit neonates and infants, in particular. The important role in the spread of candidemias is shown to be played by the altered species composition towards the “problem” strains as, along with *C. albicans*, there is an increase in the rate of candidemias associated with *Candida non-albicans* (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) that is lowly susceptible or resistant to fluconazole. The authors have attempted to systemize the data available in the literature pertinent to various aspects of the etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of candidemia in high-risk patients. The potential mechanisms of mycotic resistance, particularly the paradoxical growth phenomenon in the presence of caspofungin are discussed.

Key words: children, mycotic infections, candidemia, *Candida*, paradoxical growth phenomenon, fluconazole, voriconazole, caspofungin, amphotericin B.

Инфекции, вызываемые микроскопическими грибами, представляют собой серьезную проблему в современном стационаре, особенно у тяжелобольных, получающих повторные курсы антибиотиков, а также у пациентов отделений интенсивной терапии. По данным международного исследования SENTRY, грибы рода *Candida* занимают четвертое место среди возбудителей нозокомиальных инфекций кровотока в США, уступая только коагулазонегативным стафилококкам, золотистому стафилококку и энтерококкам [1].

Если до недавнего времени системные грибковые инфекции в основном являлись уделом иммунокомпрометированных больных (онкологические пациенты, больные, получающие иммуносупрес-

сивную терапию, и др.), то теперь они значительно чаще регистрируются у больных терапевтического и хирургического профиля при осложнениях, что связано с рядом факторов. Внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов лечения больных, находящихся в критическом состоянии, привело к расширению показаний и увеличению объема выполняемых хирургических вмешательств, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста. Благодаря совершенствованию методов интенсивной терапии значительно увеличилась продолжительность жизни больных в критическом состоянии, что привело к росту доли пациентов с факторами риска развития грибковых инфекций.

Летальность при кандидемии, по данным разных авторов, составляет от 39 до 83%, что значительно выше, чем летальность при инфекционных осложнениях бактериальной этиологии. Наиболее высокие показатели летальности отмечаются у новорожденных (особенно недоношенных) и детей первого года жизни [1–3]. При этом смертность от системных кандидозов не имеет существенной тенденции к снижению, несмотря на использование современных противогрибковых препаратов.

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 3:52–58

Адрес для корреспонденции: Попов Дмитрий Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН
Белобородова Наталья Владимировна — д.м.н., проф., руководитель лаборатории

Седракян Алина Робертовна — мл. науч. сотр.

121552 Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Тел./факс: (495) 414-79-14 e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

В табл. 1 приведены независимые факторы риска кандидемии в хирургических отделениях реанимации и интенсивной терапии [4]. Очевидно, что ряд больных, нуждающихся в проведении интенсивной терапии, имеют высокий риск развития этого осложнения.

Экспериментальные и клинические данные, положенные в основу международных рекомендаций, свидетельствуют о необходимости удаления всех чужеродных материалов (катетеров, протезов и др.) у больных с кандидемией. На поверхности этих материалов грибы образуют биопленку, и консервативная терапия оказывается неэффективной даже при микробиологически подтвержденной чувствительности возбудителя к используемому препарату.

Этиология

В настоящее время известно около 200 видов грибов рода *Candida*, которые могут вызывать инфекционные заболевания у человека. Эти условно-патогенные микроорганизмы являются одноклеточными эукариотами, которые по сравнению с бактериями имеют более высокий уровень клеточной организации. Наличие в составе клеточной стенки хитина и относительно крупные размеры (5–12 мкм) затрудняют инактивацию грибковых клеток иммунной сис-

темой организма, а продукция различных ферментов (протеолитических, липолитических, карбогидразы), являющихся факторами агрессии и проницаемости, способствует проникновению грибов в эпителиальные клетки и распространению в тканях.

Грибы вида *Candida albicans* являются представителями нормальной микрофлоры кишечника. Вместе с тем данный вид — наиболее распространенный возбудитель кандидозов во всех странах мира. Видовой состав кандидемий варьирует в зависимости от географического региона (табл. 2).

В последние годы отмечается четкая тенденция к увеличению доли кандидемий, вызванных *non-albicans* видами кандид, особенно *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, и *C. tropicalis* [7]. Так, в некоторых детских отделениях реанимации и интенсивной терапии частота кандидемий, вызванных *C. parapsilosis*, достигает 54% [3, 6]. Также отмечается снижение чувствительности кандид к базовому антифунгальному препарату — флуконазолу, что обуславливает высокую вероятность неудачи традиционной терапии.

Патогенез

Кандидемия может быть первичной (вследствие диссеминации грибов из локусов колонизации у больных с ослабленным иммунитетом) при

Таблица 1. Независимые факторы риска развития кандидемии в хирургических отделениях реанимации и интенсивной терапии [4]

Фактор риска	RR	OR
Предшествующие вмешательства на органах брюшной полости	7,3	—
Использование трехпросветного сосудистого катетера	5,4	—
Острая почечная недостаточность	4,2	—
Парентеральное питание	3,6	—
Массивная антибиотикотерапия	—	12,5
Колонизация <i>Candida</i> spp.	—	10,4
Длительность нахождения в отделении >7 сут	—	9,8

Примечание. RR — относительный риск; OR — отношение шансов.

Таблица 2. Частота (в %) выделения различных видов грибов рода *Candida* из крови

Вид	США [1]	Северная и Латинская Америка, Европа (суммарно) [5]	Испания [6]
<i>C. albicans</i>	55	48,7	51
<i>C. parapsilosis</i>	15	17,3	33
<i>C. glabrata</i>	15	17,2	4,2
<i>C. tropicalis</i>	9	10,9	4,2
<i>C. krusei</i>	—	1,9	0,9
Другие <i>Candida</i> spp.	6	5,2	6,7
Количество изолятов	1184	1397	331

отсутствии очага инфекции и вторичной, когда она является симптомом инвазивного кандидоза или катетерассоциированной инфекции. Известно, что колонизация или инфицирование сосудистого катетера происходит путем проникновения микроорганизмов через кожные покровы, реже — через просвет катетера. В отличие от бактериальных инфекций кровотока характерной особенностью катетерассоциированных кандидемий является гематогенный путь инфицирования катетера в результате диссеминации грибов из желудочно-кишечного тракта [8].

Кандидемии у реанимационных больных развиваются, как правило, по эндогенному «сценарию». Этому способствует длительная терапия антибактериальными препаратами, приводящая к нарушению микроэкологии кишечника со снижением колонизационной резистентности. Подавление бактериальной микрофлоры ослабляет алиментарную конкуренцию, а также сопровождается снижением локальной продукции веществ с антифунгальной активностью [9]. Создаются условия для колонизации грибами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а затем и других локусов (слизистая оболочка дыхательных путей и мочеполового тракта). Нарушение барьерной функции тканей, возникающее в результате гипоксии (гипоперфузии), травмы и/или инвазивных процедур, приводит к микотической инвазии, которой способствует часто имеющаяся у тяжелых больных иммунная недостаточность.

Показано, что при кандидемиях, вызванных *C. parapsilosis*, ведущую роль играют экзогенные источники инфицирования; этот возбудитель преимущественно передается контактным путем через руки медицинского персонала [10].

Таким образом, ключевыми факторами, ведущими к развитию кандидемии, являются нарушения микроэкологического статуса вследствие длительной антибиотикотерапии и снижение иммунореактивности. Эти факторы в сочетании с длительным использованием сосудистых катетеров часто имеют место у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

Характерной особенностью патогенеза грибковых инфекций является высокая адгезивная способность грибов к слизистым оболочкам, эндотелию и полимерным материалам, на которых образуется биопленка. При этом катетеры из силикона, тефлона или полиуретана инфицируются реже, чем катетеры из поливинилхлорида или полиэтилена [8].

Биопленка представляет собой структурно-функциональное «содружество» микроорганизмов, находящихся в матриксе, состоящем из экстрацеллюлярного полимера (гликокаликса) и продуктов метаболизма микроорганизмов [11]. Внутри био-

пленки микроорганизмы защищены от повреждения факторами иммунной защиты, антибиотиками и антисептиками. При этом выживают субпопуляции микроорганизмов с наиболее резистентным фенотипом, формирующимся в результате длительного воздействия повреждающих факторов. Большинство входящих в биопленку микроорганизмов имеет сниженный метаболизм и находится в покоящемся состоянии (не делится), благодаря чему, несмотря на свободное проникновение ряда антимикробных препаратов в матрикс, резко повышается устойчивость микроорганизмов к этим препаратам. По не совсем понятным на сегодняшний день причинам в отдельных участках биопленки периодически возникают очаги пролиферации с «выбросом» в кровоток планктонных форм микроорганизмов. Клиническая картина заболевания (от незначительного периодического субфебрилитета до сепсиса) во многом определяется интенсивностью образования планктонных форм микроорганизмов [12]. Для грибов характерным является взаимовыгодное сосуществование в виде образования микст-биопленок с бактериями, чаще всего со стафилококками или синегнойной палочкой [13].

Клинические проявления и диагностика

Клинические симптомы кандидемии являются неспецифичными, что, зачастую, обуславливает несвоевременное начало эффективной противогрибковой терапии, сопровождающееся ухудшением результатов лечения и повышением риска неблагоприятного исхода заболевания. Диагноз кандидемии устанавливается при выделении грибов рода *Candida* из крови во время повышения температуры более 38°C или при наличии других признаков системной воспалительной реакции. Даже однократный высеv кандид из крови является абсолютным показанием к назначению противогрибковой терапии [14].

В лабораторной диагностике инвазивных микозов, помимо классических микробиологических тестов, определенное значение имеют дополнительные методы, одним из которых является определение концентрации D-арабинитола и маннозы в крови методом газовой хроматографии. D-арабинитол и манноза являются маркерами системного кандидоза, а их определение в динамике может быть полезным для оценки эффективности противогрибковой терапии. Данный метод официально утвержден Минздравом РФ и рекомендован к практическому использованию [15]. В Москве на базе Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова уже более 10 лет функционирует лаборатория, где можно определить концентрацию арабинитола и маннозы в крови у любого ребенка с подозрением на грибковую инфекцию, а также оценить уровень этих маркеров в динамике для объективной оценки эффективности назначенной противогрибковой терапии.

Большинство грибов рода *Candida* (кроме *C. krusei* и *C. glabrata*) продуцируют значительное количество D-изомера арабинитола, поэтому в крови больных с инвазивным кандидозом определяется его повышенное содержание. При интерпретации результатов необходимо учитывать, что D-арабинитол выводится почками, поэтому у пациентов со сниженным клиренсом эндогенного креатинина учитывается не только его концентрация, но и повышение соотношения D-арабинитол/креатинин [16].

Информативным является также молекулярная диагностика кандидозов методом полимеразной цепной реакции, позволяющая определить наличие в исследуемом материале специфических участков ДНК конкретного вида возбудителя [17]. Особенностью этого метода являются быстрота и высокая диагностическая чувствительность, однако многие исследования показали высокую частоту ложноположительных результатов [18]. Диагностическая ценность метода полимеразной цепной реакции при кандидозах продолжает изучаться, однако в связи с отсутствием стандартизированных тестов молекулярно-биологические методы пока не имеют широкого практического применения. Большие ожидания связаны с появлением технологии SeptiFast (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени), которая позволяет за 6 ч получить информацию о потенциальной этиологической роли 25 наиболее часто встречающихся патогенов (в том числе 6 видов грибов) при инфекциях кровотока.

Относительно новым методом диагностики инвазивного кандидоза является определение в крови концентрации (1—3)- β -D-глюкана, который входит в состав клеточной стенки всех грибов, за исключением *Cryptococcus neoformans* и зигомикетов. Имея высокую чувствительность, метод обладает недостаточной специфичностью и нередко дает ложноположительные результаты, в основном у больных с бактериемиями [19].

Определенное значение для дифференциальной диагностики изолированных бактериальных и грибковых инфекций имеет исследование уровня биомаркеров воспаления — С-реактивного белка и прокальцитонина. Уровень С-реактивного белка в крови повышается как при бактериальном, так и при грибковом процессе, подтверждая наличие инфекции вообще, в то время как повышение уровня прокальцитонина не характерно для инвазивного кандидоза, даже в стадии манифестации, и может наблюдаться лишь при микстинфекциях (грибы+бактерии) [20, 21].

Рациональные подходы к терапии и профилактике

Системный кандидоз — жизнеугрожающее состояние: даже в случае адекватной антифунгальной терапии сопровождается неприемлемо высокой летальностью. В связи с чем очень важна профилактика этого тяжелого заболевания. В то же время сложность четкого разграничения колонизации и инфекции ведет либо к избыточному применению антифунгальных препаратов, что неизбежно сопровождается ростом резистентности возбудителей, либо к запоздалому началу лечения, что уменьшает шансы на успешный исход [7].

Профилактическое применение противогрибковых препаратов показано лишь в тех случаях, когда имеется высокий риск развития инвазивного кандидоза. Рациональный подход к назначению противогрибковых лекарственных средств подразумевает синтез трех компонентов — перечисленных выше факторов риска, клинических и микробиологических данных. Обобщенные рекомендации приведены в табл. 3.

В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии может оказаться полезным применение простой шкалы Candida score для определения риска развития инвазивного кандидоза и соответственно

Таблица 3. Рациональная тактика применения антимикотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Наличие явных клинических признаков грибковой инфекции	Микробиологические данные	Дополнительные факторы риска	Тактика применения антимикотиков	
			профилактика	лечение
Нет	Роста грибов нет; колонизация одного локуса или нескольких связанных между собой локусов	Нет	—	—
Нет	Колонизация 2 и более анатомически не связанных между собой локусов	Нет	+	—
Нет	Вне зависимости от наличия колонизации	2 или более	+	—
Да	Вне зависимости от наличия колонизации	Нет/да	—	+
Нет/да	Кандидемия или высеив кандид из других стерильных сред организма	Нет/да	—	+

упреждающего назначения антимикотиков. В данной шкале суммируется вклад следующих признаков, оцененных в баллах:

- клинические признаки тяжелого сепсиса — 2,038;
- мультифокальная колонизация — 1,112;
- послеоперационный период — 0,997;
- полное парентеральное питание — 0,908.

Оценка по Candida score >2,5 баллов является предиктором развития инвазивного кандидоза с чувствительностью 81% и специфичностью 74% [22].

Первоочередным требованием при регистрации кандидемии является удаление инфицированного катетера. При необходимости продолжения инфузионной терапии показана не замена катетера по проводнику, а установка нового катетера через другой доступ. При подозрении или доказанном инфицировании других имплантированных материалов показана их эксплантация.

В отличие от антибиотиков арсенал противогрибковых препаратов сравнительно невелик. Структурно-биохимическое сходство клетки гриба с клетками макроорганизма затрудняет поиск лекарственных средств, обладающих одновременно высокой антифунгальной активностью и невысокой токсичностью. Так, многие противогрибковые препараты действуют на ферментные системы, ответственные за образование стеролов, нарушая синтез стероидных гормонов и простагландинов в организме.

Ряд антимикотиков нецелесообразно применять при системных грибковых инфекциях. Так, полиеновый препарат нистатин не всасывается при пероральном приеме, поэтому он применяется исключительно для снижения грибковой колонизации или лечения поверхностного кандидоза слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Производное имидазола кетоконазол в терапевтических концентрациях действует как фунгистатик, что создает высокую вероятность рецидива. Кроме того, препарат имеет достаточно высокую токсичность и применяется только перорально. Большую ценность при системных микозах имеет итраконазол, так как он менее токсичен и в гораздо меньших концентрациях, чем кетоконазол, действует на ферментные системы грибковых клеток, подавляя синтез эргостерола. Однако итраконазол оказывает отрицательное инотропное действие, снижая сердечный выброс, поэтому его использование у больных с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы нежелательно.

Применение амфотерицина В ограничивается высокой токсичностью, и во многих случаях не представляется возможным использование доз, создающих эффективные тканевые концентрации у тяжелых больных. Значительно меньшей токсичностью обладает липосомальная форма амфотерицина В. Вместе с тем, до настоящего времени липосомаль-

ный амфотерицин В не зарегистрирован и не поставляется в РФ.

Препаратом первого ряда для лечения кандидозов на протяжении последних двух десятилетий является флуконазол. Благодаря хорошим фармакокинетическим свойствам он обладает высокой эффективностью не только при парентеральном, но и при пероральном приеме. Низкая токсичность и небольшая частота побочных эффектов позволяют применять препарат у детей, в том числе недоношенных. Однако в последнее время, по данным различных исследований, отмечается тревожная тенденция роста резистентности грибов рода *Candida* к флуконазолу. Это объясняется как необоснованно широким применением препаратов группы азолов (например, для профилактики грибковой инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии), так и увеличением частоты инфекций, вызываемых грибами *Candida non-albicans* со сниженной чувствительностью к флуконазолу [26]. Важно учитывать, что штаммы кандид, выделенные в отделениях реанимации и интенсивной терапии, значительно чаще обладают неблагоприятным профилем резистентности к противогрибковым препаратам по сравнению с внебольничными штаммами и госпитальными штаммами, циркулирующими вне этих отделений.

Высокий удельный вес «проблемных» грибов снижает эффективность профилактики и эмпирической терапии кандидемий флуконазолом у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Поэтому в последнее время клиницисты все чаще отдают предпочтение альтернативным антифунгальным препаратам — новым азолам (вориконазолу) и эхинокандинам.

Вориконазол дозозависимо ингибирует фермент 14 α -деметилазу, подавляя синтез эргостерола, являющегося компонентом клеточной стенки грибов. На грибы рода *Candida* он оказывает фунгистатическое действие. Преимуществом вориконазола по сравнению с амфотерицином В являются высокая биодоступность при приеме внутрь (около 96%) и отсутствие нефротоксичности. По данным международного исследования SENTRY, вориконазол продемонстрировал существенные преимущества перед флуконазолом, так как был активен в отношении 100% изолятов *C. glabrata* и *C. krusei* [1]. В мультицентровом рандомизированном исследовании B. Kullberg и соавт. показана сравнимая эффективность вориконазола и амфотерицина В с последующим использованием флуконазола для лечения кандидемии [23].

Перспективными препаратами для лечения инвазивных кандидозов также являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин). Они подавляют синтез клеточной стенки грибов

путем специфического ингибирования (1—3)- β -D-глюкана, что приводит к гибели грибковой клетки в результате разрушения ее оболочки. Препараты этой группы не оказывают токсического действия на макроорганизм ввиду отсутствия данного фермента у млекопитающих.

Каспофунгин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении грибов рода *Candida*, в том числе резистентных к другим антимикотикам [24]. Препарат позиционируется как средство первого ряда при тяжелых госпитальных грибковых инфекциях. Тем не менее при его использовании необходимо учитывать ряд особенностей. Так, следует помнить, что различные виды грибов рода *Candida* обладают неодинаковой чувствительностью к каспофунгину. Интересны результаты исследования А. Melo и соавт., которые сравнили *in vitro* активность каспофунгина в отношении планктонных форм и биопленки кандид. Были исследованы 30 клинических изолятов *C. albicans* ($n=4$), *C. tropicalis* ($n=6$), *C. parapsilosis* ($n=7$), *C. orthopsilosis* ($n=8$) и *C. metapsilosis* ($n=5$). Минимальные ингибирующие концентрации каспофунгина в отношении планктонных форм указанных возбудителей находились в пределах 2 мкг/мл, причем минимальные ингибирующие концентрации для *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* и *C. metapsilosis* были несколько выше, чем для *C. albicans* [25].

Планктонная форма существования большинства микроорганизмов является искусственной, «лабораторной». В реальных условиях вегетация происходит в биопленке. При этом активность антимикробных препаратов закономерно снижается. По данным того же исследования, у 6 из 30 штаммов минимальные ингибирующие концентрации каспофунгина были выше 2 мкг/мл (от 2 до 512 мкг/мл). Среди этих штаммов — *C. tropicalis* (2 из 6), *C. parapsilosis* (3 из 7), *C. orthopsilosis* (1 из 8) [25].

Другие авторы указывают на значительно более высокие минимальные ингибирующие концентрации каспофунгина для *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*, которые в 8—32 раза превышают таковые для *C. albicans* [26—29].

Появились экспериментальные исследования, описывающие феномен парадоксального роста, наблюдаемый *in vitro* у грибов рода *Candida*. Суть феномена состоит в том, что штаммы кандид, чувствительные к каспофунгину и подавляемые в присутствии его низких концентраций, демонстрируют рост при более высоком содержании каспофунгина в питательной среде. Дальнейшее увеличение концентрации приводит к ингибированию роста [30—32]. Повторное культивирование штаммов с выявленной способностью к парадоксальному росту показывает сохранение чувствительности к каспофунгину и воспроизводи-

мость феномена [30]. Парадоксальный рост чаще проявляется в присутствии каспофунгина и менее характерен для других эхинокандинов [33].

По данным исследования А. Melo и соавт., цитированного выше, способность к парадоксальному росту отмечалась у 24 (80%) из 30 изолятов при их культивировании в форме биопленки и у 12 (40%) из 30 планктонных культур [25]. Концентрации каспофунгина, индуцирующие феномен парадоксального роста *in vitro*, находятся в пределах концентраций, создаваемых в организме при введении рекомендуемых терапевтических доз препарата [33].

К сожалению, в настоящее время на практике отсутствует возможность определения чувствительности клинических изолятов грибов к каспофунгину, что объясняется фирмой-производителем препарата отсутствием корреляции между минимальной ингибирующей концентрацией и клинической эффективностью. Опыт клинического применения каспофунгина свидетельствует о наличии резистентности к данному препарату среди кандид [4, 34].

Заключение

Оборотной стороной прогресса современной медицины явилось нарастание значимости проблемы грибковых инфекций. В силу своей более сложной организации грибы оказываются более стойкими к внешним воздействиям по сравнению с бактериями. Развиваясь у ослабленных больных, грибковые инфекции сопровождаются высокой летальностью. Разработка и внедрение новых дорогостоящих противогрибковых препаратов не привели к радикальному решению проблемы. Сегодня среди антифунгальных средств нет ни одного препарата, дающего гарантированный эффект в отношении большинства вероятных возбудителей. Поэтому при лечении системных грибковых инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, обязательным требованием является видовая идентификация возбудителя с определением его чувствительности к антимикотикам, что позволяет своевременно осуществлять коррекцию терапии, назначенной эмпирически. На сегодняшний день азолы (флуконазол) остаются препаратами первого ряда при кандидозах. С учетом экспериментальных данных о наличии феномена парадоксального роста необходимо проведение дальнейших исследований эффективности эхинокандинов при лечении кандидемий и других тяжелых грибковых инфекций с разработкой четких критериев применения препаратов данной группы. Внедрение в широкую практику объективных лабораторных тестов для определения чувствительности грибов к современным антимикотикам, включая эхинокандины, является актуальным не только с научной, но и с практической точки зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б., Митрохин А.А. Инфекции, вызванные грибами, у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // Хирургия. Приложение к Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 1. С. 13—18.
2. Белобородова Н.В. Кандидоз и этиотропная терапия // Медицина для всех. 1998. № 11. С. 29—32.
3. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. М., 2008. 74 с.
4. Бережанский Б.В., Жевнерев А.А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. № 2. С. 130—144.
5. Диагностика грибковых инфекций у детей методом газожидкостной хроматографии / Методические рекомендации МЗ РФ № 96/131, 1997. 21 с.
6. Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. СПб., 2008. 196 с.
7. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение / Руководство для врачей. М., 2007. 335 с.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стречунский Л.С. Пневмония. М.: ООО «МИА», 2006. 461 с.
9. Barchiesi F., Schimizzi A.M., Fothergill A.W. et al. In vitro activity of the new echinocandin antifungal, MK-0991, against common and uncommon clinical isolates of *Candida* species // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1999. Vol. 18, № 4. P. 302—304.
10. Chakrabarti C., Sood S.K., Parnell V. et al. Prolonged candidemia in infants following surgery for congenital heart disease // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2003. Vol. 24, № 10. P. 753—757.
11. Chamilos G., Lewis R.E., Albert N., Kontoyiannis D.P. Paradoxical effect of Echinocandins across *Candida* species in vitro: evidence for echinocandin-specific and *Candida* species-related differences // Antimicrob. Agents Chemother. 2007. Vol. 51, № 6. P. 2257—2259.
12. Cheung C., Guo Y., Gialanella P., Feldmesser M. Development of candidemia on caspofungin therapy: a case report // Infection. 2006. Vol. 34, № 6. P. 345—348.
13. Ellepola A.N.B., Morrison C.J. Laboratory diagnosis of invasive Candidiasis // J. Microbiol. 2005. Vol. 43(S). P. 65—84.
14. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature // Rev. Iberoam. Micol. 2003. Vol. 20, № 4. P. 121—136.
15. Garcia-San Miguel L., Cobo J., Otheo E. et al. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: emergence of *Candida parapsilosis* // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2005. Vol. 26. P. 548—552.
16. Gilbert P., Allison D.G., McBain A.J. Biofilms in vitro and in vivo: do singular mechanisms imply cross-resistance? // J. Appl. Microbiol. Symp. Suppl. 2002. Vol. 92. P. 98—110.
17. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases // Nature Reviews / Microbiology. 2004. № 2. P. 95—108.
18. Kullberg B.J., Sobel J.D., Ruhnke M. et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 1435—1442.
19. León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P. et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34, № 3. P. 730—737.
20. Meisner M. Procalcitonin (PCT) — A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000. 196 p.
21. Melo A.S., Colombo A.L., Arthington-Skaggs B.A. Paradoxical growth effect of caspofungin observed on biofilms and planktonic cells of five different *Candida* species // Antimicrob. Agents Chemother. 2007. Vol. 51, № 9. P. 3081—3088.
22. Messer S.A., Jones R.N., Fritsche T.R. International Surveillance of *Candida* spp. And *Aspergillus* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003) // J. Clin. Microbiol. 2006. Vol. 44, № 5. P. 1782—1787.
23. Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H., Pappas P.G. et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47, № 10. P. 3149—3154.
24. Pace J.L., Rupp M.E., Finch R.G. Biofilms, infection and antimicrobial therapy. Taylor & Francis, 2005. 512 p.
25. Pfaller M.A., Boyken L., Hollis R.J. et al. In vitro susceptibilities of *Candida* spp. to caspofungin: four years of global surveillance // J. Clin. Microbiol. 2006. Vol. 44, № 3. P. 760—763.
26. Pfaller M.A., Diekema D.J., Jones R.N. et al. International Surveillance of bloodstream Infections Due to *Candida* Species: Frequency of Occurrence and In Vitro Susceptibilities to Fluconazole, Ravuconazole, and Voriconazole of Isolates Collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program // J. Clin. Microbiol. 2001. Vol. 39, № 9. P. 3254—3259.
27. Pfaller M.A., Diekema D.J., Messer S.A. et al. In vitro activities of caspofungin compared with those of fluconazole and itraconazole against 3,959 clinical isolates of *Candida* spp., including 157 fluconazole-resistant isolates // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47, № 3. P. 1068—1071.
28. Pickering J.W., Sant H.W., Bowles C.A.P. et al. Evaluation of a (1—3)- β -D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal Infections // J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43, № 12. P. 5957—5962.
29. San Miguel L.G., Cobo J., Otheo E. et al. Candidemia in pediatric patients with congenital heart disease // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2006. Vol. 55, № 3. P. 203—207.
30. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit // J. Antimicrob. Chemother. 2008. Vol. 61. Suppl. 1. P. i31—34.
31. Stevens D.A., Espiritu M., Parmar R. Paradoxical effect of caspofungin: reduced activity against *Candida albicans* at high drug concentrations // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Vol. 48, № 9. P. 3407—3411.
32. Stevens D.A., Ichinomiya M., Koshi Y., Horiuchi H. Escape of *Candida* from caspofungin inhibition at concentrations above the MIC (paradoxical effect) accomplished by increased cell wall chitin; evidence for beta-1,6-glucan synthesis inhibition by caspofungin // Antimicrob. Agents Chemother. 2006. Vol. 50, № 9. P. 3160—3161.
33. Stevens D.A., White T.C., Perlin D.S., Selitrennikoff C.P. Studies of the paradoxical effect of caspofungin at high drug concentrations // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2005. Vol. 51, № 3. P. 173—178.
34. Walsh T.J., Merz W.G., Lee J.W. et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol // Am. J. Med. 1995. Vol. 99. P. 164—172.

Поступила 27.02.09